

駆虫剤に関する研究 (第11報)

ピペラジン誘導体, 特にピペラジンチクラメートの
マウス線虫駆除作用について

三 浦 孝 次, 大 橋 富 次, 池 田 良 子
(薬 物 学 教 室)

(本研究の要旨は昭和31年6月9日, 日本薬学会北陸支部第2回例会にて発表した)

Studies on Anthelmintics Part XI. The Efficacy of
Piperazine Compounds, especially Piperazine-
cyclamate against Pinworm of Mice.

By Koji Miura, Tomiji Oohashi, and Yoshiko Ikeda.

I. 緒 言

Mouriquand, Roman 及び Coisnard (1951)¹⁾ はピペラジン-ハイドレードがマウス線虫駆除に有効なることを報告し, 次いで White 及び Standen (1953)²⁾ は人蟯虫症に対しても有効なることを実証した. いくばくもなく本化合物は蟯虫駆除剤として登場してきた. 余等も数年前³⁾ より諸有機化合物のマウス腸管内に寄生する線虫 (*Syphacia obvelata*, *Aspiculuris tetraptera*) の駆除作用について研索中, 偶々ピペラジンのマウス線虫駆除に有効なるを実証したので更にピペラジン及び関連化合物17種 (Table

I)を製し, それらのマウス線虫駆除作用並びにマウスに対する毒性について検索し, 被検物中ピペラジンチクラメートは優秀なるマウス線虫駆除作用を有すると共に甘味を有し毒性少なく治療剤として興味ある性状を有することを見出した. 因つてここに報告する.
本駆虫実験に供した被検物質17種は第1表に示す如くであつて, 既知物質は従来の方法によつて製し純品とし薬理実験に供した. ここでは文献未記載物質についてのみ合成について述べ他は化学的性状を記するに止める.

Table I.

Chemicales Assayed	b. p. () 内は m.p. (°C)	文献記載の性状 b.p. 或いは m.p.(°C)
Piperazine hydrochloride	•	•
Piperazine cyclamate*	(155)	None
N-Methylpiperazine	134~136	134~136 a)
N-Ethylpiperazine	155~158	155~158 b)
N,N'-Dimethylpiperazine	131~133	131~133 c)
N,N'-Diethylpiperazine	169~171	169~171 d)
N,N'-Diformylpiperazine	(129)	(129) e)
N- Phenylpiperazine	157~159/10	157~159/10 f)

N-(p-chlorophenyl)-piperazine	155~157/5	155~157/5 g)
N-Methylmorpholine	115~116	115~116 h)
N-Ethylmorpholine	138~139	138~139 i)
Cyclohexylamine hydrochloride	(203)	(203) j)
Sodium-N-cyclohexylsulfamate	.	.
Diethanolamine	270/748	270/748 k)
N-Methyldiethanolamine	246~248	246~248 l)
N-Ethyldiethanolamine	251~252/250	251~252/250 m)
Beuzylalcohol	206	206 n)

a),b) Ishiguro c),h),i),m) Knorr d) Strömholm e) Fujii f),g) Pollard
j) Wallsch k) Wurtz l) Morley h) Hessel * 文献未記載物質

II. 実験之部

〔I〕 化学的事項

ピペラジンチクラーメート

常法に従つて得たる mp. 169~170° のチクロヘキシルスルファミン酸 3.6g をアセトン 40cc に溶解し、これにピペラジン-ハイドレート 1.9g を含むエタノール溶液を滴下する無色針状結晶が析出する。本品は水に易溶性で甘味を有し mp. 155° である。 収量 4.1g $C_{16}H_{36}N_4S_2O_6$ 計算値 N. 12.60 実験値 N. 13.01

〔II〕 駆虫作用

1) 駆虫実験： マウスに被検物質の各種量を経口的に投与し 1 週間排虫状況を観察し、7 日目に撲殺して腸内残留虫数を調べる実験には一投与量群毎に試験 5 匹を一群とした。(前報第 7 報³⁾ 参照)

2) 結果：

(1) ピペラジン塩酸塩、ピペラジンチクラーメート及びスピロニンの駆虫作用を比較した成績を次表に示す。

Table II.

Chemicals assayed	Dosage pro 20gM (mg)	Weight of mouse (g)	No. of worm removed (in 6 days)						Total No. of worms removed	No. of worm remaining in intestine	Total No. of worms	Anthelmintic rate (%)	Efficacy (%)
			1	2	3	4	5	6					
$\begin{array}{c} \text{HN} \quad \text{H} \quad \text{HN} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{2HCl} \end{array}$	20	20	107	0	0	0	0	0	107	0	107	100	100
		18	23	0	0	0	0	0	23	0	23	100	
		19	16	0	0	0	0	0	16	0	16	100	
$\begin{array}{c} \text{HN} \quad \text{H} \quad \text{HN} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{2} \left(\text{H} \right) \text{-NH-SO}_3\text{H} \end{array}$	20	18	10	0	0	0	0	0	10	0	10	100	100
		17	24	0	0	0	0	0	24	0	24	100	
		17	18	0	0	0	0	0	18	0	18	100	
$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \diagdown \quad \diagup \text{N-CO-N} \quad \text{H} \quad \text{NCH}_3 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \diagup \quad \diagdown \end{array}$ Citrate (Supatonine)	5	19	0	0	0	0	0	0	0	9	9	0	15.9
		17	0	0	0	0	0	0	0	7	7	0	
		17	0	1	4	0	0	0	5	37	42	11.9	
		19	0	0	3	16	0	0	21	15	36	58.2	
		16	1	0	4	1	0	0	7	69	76	9.2	


上表について見るにピペラジン塩酸塩とピペラジンチクラメートとは 20mg 投与にて全試験悉く 100% の駆虫率を示し、且つ排虫は早期に見られ本薬物は何れも作用比較的速効性のように見えた。これに対しスパトニンは 5mg 投与群

(これ以上の量は毒性強きため投与し得なかつた) において線虫駆除作用を呈さなかつた。

(2) ピペラジン関連化合物の駆虫作用は Table. III に示す如くであつた。

Table III.

Chemicals assayed	Dosage pro 20gM (mg)	Anthelmintic rate* (%)	M.L.D. mg/20gM
<chem>HN1CCCCN1</chem> ·2HCl	20 10 5	100 84.1 0	> 300
<chem>HN1CCCCN1</chem> · 2 <chem>c1ccc(cc1)NHS(=O)(=O)O</chem>	20 10 5	100 84.5 0	> 300
<chem>CCN1CCCCN1</chem>	20	95.6	50
<chem>CCCN1CCCCN1</chem>	20	86.6	50
<chem>CN1CCCCN1C</chem>	20	68.2	40
<chem>CCCN1CCCCN1CC</chem>	20	81.4	40
<chem>OCN1CCCCN1C=O</chem>	20	63.8	60
<chem>HN1CCCCN1c2ccccc2</chem>	1	9.6	9
<chem>HN1CCCCN1c2ccc(Cl)cc2</chem>	1	12.2	.
<chem>CCN1CCCCO1</chem>	20	0	.
<chem>CCCN1CCCCO1</chem>	20	0	.
<chem>c1ccc(cc1)N</chem> ·HCl	20	34.1	60
<chem>c1ccc(cc1)N</chem> ·SO ₃ Na	60	0	> 400

$\text{HN} \begin{cases} \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \\ \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \end{cases}$	20	11.5	.
$\text{CH}_3\text{H} \begin{cases} \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2\text{OH} \end{cases}$	20	0	.
$\text{C}_2\text{H}_5\text{N} \begin{cases} \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2\text{OH} \\ \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2\text{OH} \end{cases}$	20	0	.
 -CH ₂ OH	10	41.4	20

* 20%以下は無効と判断する

Table III について見るに、1) モノアルキルピペラジン体、ジアルキルピペラジン体は20 mg 投与において共に可成りの駆虫作用を示し、2) ジフオルミル体は中等度の作用を示し、3) フェニール体は作用微弱でフェニールピペラジン及び*p*-クロロピペラジンは共に1mg 投与にて見るべき効力を示さないことを識る。4) モルフォリン体は何れも無作用で、5) ジェタノールアミンは僅かながら駆虫作用を呈し、このN-メチル及びN-エチル体は全く無作用であることが認められる。6) チクロヘキシルアミン塩酸塩は駆虫能力を保有しているが、そのスルファミン酸ソーダ塩は無作用であり、7) ペンチルアルコールは10mg 投与にて中等度の駆虫作用を示すを識る。

III. 結

以上の成績を綜合し重要事項を摘記するに、次のようである；

1) ピペラジンチクラメートは20mg 投与において100%にマウス線虫を駆除する能力を有し、ピペラジン塩酸塩に劣らない作用を呈すること、即ち本物質は甘味を有し、しかも毒性少なく且つ優秀なる駆虫能力を有する故内服に適

(3) マウスに対する毒性：

1) ピペラジン塩酸塩とピペラジンチクラメートはマウス体重20g に対し300mg 以上経口投与にて致死せしめ得ない。両者は毒性極めて僅少なものである。因つて余等は両者の摘出蛙心 (Straub法) に対する毒性を検したところ、心運動抑制の最小作用濃度は塩酸塩は1:1,000 で、チクラメートは1:100 なる成績を得た。即ちチクラメートは塩酸塩より蛙心に対し毒性が少ないこととなる。2) ピペラジンのN-メチル体N-エチル体は50mg, N, N'-ジメチル体, N, N'-ジエチル体は40mg, フェニール体の最小致死量は10mg で、3) チクロヘキシルスルファミン酸ソーダは毒性頗る僅微なものであるとの結果を得た。

語

した駆虫剤たり得るものと思考せられる。

2) ピペラジンのジアルキル体は何れも作用母体より劣るが、モノアルキル体は可成りの効力を発揮する等の点よりして、ピペラジンが駆虫作用を発揮するためには分子中の $>\text{NH}$ を遊離の形 ($>\text{NH}$ に何物も導入してはならない) としておく必要があると考えられる。

文

- 1) Mouriquand, Roman, Coisnard : J. de med. de Lyon 32, 189~195 (1951).
- 2) White, Standen : Brit. Med. J. 2. 755

献

- (1953).
- 3) 三浦孝次・池田政男・安田佐智子 : 薬誌, 75, 57 (1955).

Summary

The present study reports the vermifuge activity of nine piperazines and eight related compounds against pinworm in mice. The hydrochloric acid and the cyclaminic acid salt of piperlazine exhibited considerable anthelmintic activity. In general, the simple piperazine

appears to be more effective than the more complex substituted compounds which were tested. It seems that alkylation and aralkylation of $>\text{NH}$ group of piperazine nucleus almost decreased the activity.

昭和31年6月30日受理